Die bakeriologische Diagnostik der infektiösen Colitiden

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

von

Otto Umnus
Arzt, aus Berlin

Tag der Promotion: 10 August 1916

Berlin 1916

Die bakeriologische Diagnostik der infektiösen Colitiden

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

von

Otto Umnus
Arzt, aus Berlin

Tag der Promotion: 7. August 1916

Berlin 1916

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultat der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Heffter.
Referent: Prof. Dr. Flügge.

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
I. Teil. Originale. Bd. XXVI.
Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Den zum ersten Male im gegenwärtigen Weltkriege durchgeführten Schutzimpfungen verdanken wir bei allen Truppenteilen einen ungeahnt günstigen Seuchenstand. Genaue statistische Feststellungen liegen zwar noch nicht vor, so viel läßt sich aber schon jetzt übersehen, Typhus und Cholera sind im Vergleich zu dem Millionenheere, das seit vielen Monaten im Felde steht, selten aufgetreten und, wo sie vorkamen, nach erfolgter Schutzimpfung unter verhältnismäßig leichten Erscheinungen mit fast immer gutem Ausgange verlaufen.

Im Gegensatz zu diesen Seuchen übertraf die Ausbreitung der Ruhr und ruhrähnlichen Erkrankungen bei weitem unsere Erwartungen, vor allem im Bewegungskriege, bei dem ungünstige äußere Verhältnisse, unzureichende unregelmäßige Verpflegung, Mangel an warmen Speisen, verdorbene Nahrung, unreines Trinkwasser und häufige Erkältungen eine hervorragend prädisponierende Rolle spielten. Hinter den Erfordernissen des Krieges mußten die notwendigen Postulate vorbeugender Prophylaxe und beim Seuchenausbruch oft die wichtigsten hygienischen Maßnahmen weit zurücktreten. Außerdem fehlte es an einem brauchbaren Schutzimpfstoff.

Nicht alle klinisch als Ruhr bezeichneten Colitiden waren Ruhrerkrankungen.

Aetiologisch unterscheiden wir bekanntlich die in den Tropen heimische Amöbenruhr von der über die ganze Erde verbreiteten Bakterienruhr, deren Erreger, wie der Name besagt, zur Gruppe der Schizomyceten gehören.

Die Frage, ob alle Erreger als Ruhrbacillen anzusprechen sind, wird verschieden beantwortet. Einige Autoren unterscheiden die Dysenterie mit dem Shiga-Kruse-Bacillus von der Pseudodysenterie (Kruse) oder Paradysenterie [Liefmann und Nieter (8)], deren Erreger die übrigen Ruhrtypen sind. Andere, z. B. Doepter (9) und Blackham (10)

vertreten den Standpunkt, daß die Erreger nur Varietäten eines Bacillus, des Dysenteriebacillus, sind. Nach O. Lentz (10) treffen beide Auffassungen nicht das Richtige, denn einerseits verhalten sich die Erreger biologisch so verschieden, daß sie nicht für Varietäten eines Stammes gehalten werden können, anderseits rufen sie oft derart übereinstimmende Krankheitsbilder hervor, daß eine Teilung der Ruhr in zwei Krankheitsgruppen nicht hinreichend begründet erscheine. Allerdings gibt er zu, daß die Shiga-Kruse-Ruhr sich in der Regel nicht unwesentlich von anderen Ruhrinfektionen unterscheide; sie verlaufe schwerer und weise eine bedeutend größere Mortalität auf. Ihr Erreger zeichne sich auch vor den anderen Ruhrtypen durch seine Virulenz und seinen Gehalt an Endotoxinen, die in die Kulturmedien übertreten können, und durch sein besonderes kulturelles Verhalten aus. Die verschiedenen Stämme nennen wir „Ruhrtypen".

Auf Grund meiner klinischen Beobachtungen und bakteriologischen Untersuchungsresultate halte ich in Uebereinstimmung mit Kruse u. a. eine Trennung der Ruhr (Shiga-Kruse) von den übrigen Ruhrerkrankungen für notwendig. Die letzteren nenne ich Pararuhr. Diesen Name bringe ich, ohne einen neuen Begriff einführen zu wollen, besonders wegen der Analogie mit Typhus und Paratyphus, an Stelle von Pseudo- und Paradysenterie in Vorschlag.

Bei der Ruhr ist der Krankheitsverlauf in der Regel schwerer als bei Pararuhr. Hartnäckige, oft nach kurzen Pausen scheinbarer Genesung immer wieder auftretende Verdauungsstörungen mit dünnbreiigen bis flüssigen Entleerungen, schleimig-blutige, gewöhnlich nicht sehr zahlreiche (5—20) Stühle, mehrere Wochen hindurch anhaltendes Fieber, die lange Dauer (6—15 Wochen) kennzeichnen das Krankheitsbild der Ruhr. Dagegen hat die Pararuhr unter sehr zahlreichen (bis 80 und mehr am Tage), oft rein blutigen Stühlen und mit geringem, schon nach wenigen Tagen verschwindendem Fieber meist einen schnelleren und günstigeren Verlauf. Ausnahmen kommen natürlich bei Ruhr und Pararuhr vor. Starre Gesetze gibt es in der klinischen Medizin nicht. Entsprechend den schweren Krankheitserscheinungen der Ruhr ist ihre Mortalitätsziffer bedeutend höher, als die der Pararuhr. Die erhöhte Morbidität und Mortalität der Ruhr finden ihre Erklärung in der hohen Virulenz des Erregers, des einzigen in seinem gesamten biologischen Verhalten genau bekannten und in seiner ätiologischen Bedeutung unumstrittenen Ruhrtypus.

Auf das Eindringen des hochvirulenten Erregers und seiner Gifte in den Körper antwortet das Blut mit der Bildung spezifischer Antistoffe und Agglutinine in bedeutend stärkerem Grade, als bei der Infektion mit den viel weniger virulenten Pararuhrbacillen. Das Serum eines Ruhr-Patienten gibt deshalb stets einen stark positiven und eindeutigen Widal im Gegensatz zum Serum von Pararuhr-Patienten, das oft zu schwach agglutiniert, um Schlüsse aus der Serumreaktion ziehen zu können, oder, wenn es einen starken Widal gibt, Gruppenreaktion zeigt, d. h. es agglutiniert mehrere

Stämme gleichzeitig, läßt somit nicht erkennen, zu welchem Typus der Infektionserreger gehört.

Die Ruhr unterscheidet sich also klinisch in der Regel, bakteriologisch und serologisch immer von den übrigen infektiösen Dickdarmerkrankungen und ist im Gegensatz zu diesen eine in jeder Hinsicht scharf umgrenzte und genau erforschte Krankheit. Schon aus diesem Grunde ist ihr eine Sonderstellung einzuräumen. Für die Seuchenstatistik ist es ebenfalls von Wichtigkeit, eine gefährliche Seuche nicht mit harmloseren Erkrankungen unter einem Namen zu vereinigen, die nicht selten nur unter den Erscheinungen gewöhnlicher Sommerdiarrhöen verlaufen. Endlich wird auch die wissenschaftliche Seuchenforschung, wie jede Erkenntnis in den Naturwissenschaften, durch eine möglichst weitgehende Trennung in verschiedene Arten stets am besten gefördert.

Neben Ruhr und Pararuhr kommen Dickdarmentzündungen teils vereinzelt, teils als Massenerkrankungen vor, bei denen keine spezifischen Erreger gefunden werden. Ihre Entstehung ist wahrscheinlich auf Organismen der Coligruppe zurückzuführen, die nach vorangegangener, prädisponierender Resistenzverminderung der Mucosa durch mangelhafte Ernährung, verdorbene Speisen, Erkältungen, traumatische Reizungen etc. entzündungserregend auf die Darmwand einzuwirken imstande sind. Zur Erklärung ihrer krankheitserregenden Wirkung ist verschiedentlich die Existenz pathogener Varietäten angenommen worden. Ihr Vorkommen ist jedoch nicht erwiesen. Vielleicht gibt es aber — manche Beobachtungen sprechen hierfür (z. B. in Kurorten) — Colistämme, deren Entwicklung z. B. an das Wasser gewisser Gegenden gebunden ist. Die Einwohner sind immunisiert durch Aufnahme dieser Colivarietäten von Jugend an. Jeder Fremde aber, der mit dem Wasser oder der Nahrung die ihm artfremden Colistämme zu sich nimmt, wird je nach seiner individuellen Konstitution unter mehr oder weniger schweren Verdauungsstörungen erkranken, bis er sich „akklimatisiert“ hat.

Nach der Aetiologie unterscheiden wir also folgende drei Arten infektiöser Colitis:

Krankheit	Erreger
1. Ruhr	Ruhrbacillus (Shiga-Kruse-Bacillus)
2. Pararuhr	a) 1. Typus Y b) Stamm A bis H 2. „ Flexner nach Kruse 3. „ Strong 4. „ Aronson u. a.
3. Colitis haemorrhagica	ohne spezifischen Erreger

Aus den Krankheitsbezeichnungen ergibt sich ohne weiteres das bakteriologische Untersuchungsergebnis. Ihre Anwendung erhält schon hierdurch eine unbestreitbare Berechtigung. Die klinische Unterscheidung zwischen Pararuhr und Colitis haemorrhagica wird meist nicht möglich sein, die Diagnose also von dem Resultat der bakteriologischen Untersuchung abhängen.

Colitis haemorrhagica werden wir diagnostizieren, wenn keine Erreger im Stuhl und keine Agglutinine im Blut nachgewiesen sind, wenn ferner kein Verdacht einer Ruhrinfektion besteht, der besonders in Uebereinstimmung mit schwerem Krankheitsverlauf gegen die Richtigkeit der Diagnose sprechen würde.

Ueber den differentialdiagnostischen Wert der Zuckerarten [besonders Mannit und Maltose [1])] herrschen verschiedene Meinungen. Unsere Beobachtungen sprechen für die Anschauungen von O. Lentz u. a.

Biochemische Reaktionen verlaufen, wie Lentz ausführt, nicht nach Art rein chemischer Reaktionen, da es sich hier nicht um die Einwirkung zweier chemischer Reagentien aufeinander handle, sondern um den gleichzeitigen Ablauf von in dem Ausdruck ihrer Wirkung oft einander geradezu entgegenarbeitenden biologischen Vorgängen. In den Kohlehydratnährböden laufen nebeneinander her die Umsetzungen der Kohlehydrate und der Eiweißstoffe, Peptone und Albumosen. Die Spaltungsprodukte der ersteren haben zumeist sauren, die der letzteren in der Regel alkalischen Charakter. Je nachdem die Avidität des Bakterium für das Kohlehydrat oder für die Peptone stärker ist, werden mehr saure oder alkalische Spaltungsprodukte frei und machen sich an der Rot- oder Blaufärbung des im Nährboden enthaltenen Lackmusfarbstoffes kenntlich. Ist die eine Komponente des Nährbodens in zu geringer Menge vorhanden, so könne nach ihrer Erschöpfung die Reaktion des Nährbodens durch die entgegengesetzte Reaktion der durch die Spaltung der anderen Komponente entstandenen Produkte neutralisiert werden. Der normale Ablauf der Reaktionen könne aber auch dadurch gestört werden, daß die Avidität des Bakterium aus irgendwelchen Gründen eine Aenderung erfährt. Viele Beobachtungen ferner beweisen, daß länger fortgezüchtete Ruhrbacillen ihr Verhalten gegenüber Kohlehydraten leicht ändern und sich veränderten Lebensbedingungen anpassen können. Deshalb liege aber noch kein Grund vor, an der Zuverlässigkeit der Nährböden für die Differenzierung frisch aus menschlichen Faeces isolierter Ruhrbacillen zu zweifeln. Es handelte sich hier lediglich um eine Alterserscheinung lange künstlich fortgezüchteter

1) Nährboden mit Mannit und Maltose wurden zuerst von v. Drigalski hergestellt. O. Lentz empfahl sie zur Unterscheidung der Ruhrtypen.

Stämme, während frisch isolierte Ruhrbacillen die typischen Reaktionen stets einwandfrei geben.

In unserem Laboratorium haben wir einen alten Flexnerstamm, der Maltose nicht mehr vergärt, und ich habe einen Y-Stamm, dessen frisch aus dem Stuhl gewonnene Kultur sich regulär verhielt, mehrere Monate auf Nähragar gezüchtet, bis er sein Verhalten gegenüber Kohlehydraten änderte und, wie Typus Flexner, Maltose vergärte.

Wie notwendig die Spezialnährböden für die Bakterienbestimmung sind, werden die nachstehenden Ausführungen über das serologische Verhalten der Bakterien (Agglutination und Mitagglutination) zeigen. Nur mit Hilfe der Agglutination ohne Benutzung der Rotberg- und Barsiekow-Nährböden konnten wir oft die pathogenen Keime nicht von Coli- und anderen Bakterien unterscheiden, ohne Mannit und Maltose die Erreger der Ruhr und Pararuhr nicht untereinander.

Die Agglutination kommt in Anwendung zur Orientierung als Probeagglutination und zur Austitrierung als Röhrchenagglutination.

Die Röhrchenagglutination konnte bei der großen Zahl der Einsendungen und aus Raummangel im Brutschrank nicht immer ausgeführt werden. Die Diagnose mußte häufig auf Grund des positiven Ausfalles der Probeagglutination und nach Feststellung des völlig einwandfreien morphologischen und kulturellen Verhaltens der Bakterien gestellt werden.

Von den Serumverdünnungen, die bei der orientierenden Agglutination benutzt wurden, bewährten sich am besten die Verdünnungen von 1:100 bis 1:400. Schwächere Verdünnungen versagten bisweilen (Agglutinoidbildung), stärkere agglutinierten zu spät, da die Objektträgertropfen vorher eintrockneten. Als Kontrollsera dienten stets artfremde und Normalsera. Durch die Probeagglutination war es in der Mehrzahl der Fälle nicht möglich, die einzelnen Typen voneinander zu unterscheiden.

In Tabelle I habe ich 50 frisch aus dem Stuhl gezüchtete Y-Stämme zusammengestellt, von denen nur 20 am stärksten durch Y-Serum agglutiniert wurden. Die übrigen reagierten nur mit Shiga- und Flexner-Serum, andere mit zwei oder allen drei Seris zugleich.

In zweifelhaften Fällen führten wir stets die Röhrchenagglutination aus. Die Bakterien wurden in Röhrchen mit je 1 ccm der verschiedenen bis zur Titerhöhe ansteigenden Serumverdünnungen verrieben, danach 2 Stunden bei 37° bebrütet. Das endgültige Resultat wurde erst am nächsten Tage festgestellt. Bis dahin blieben die Röhrchen bei Zimmertemperatur stehen.

Tabelle I.

No.	Sera			Nährboden		Diagnose	Bemerkungen
	1:100 Shiga-Kruse Titer 1:1000	1:100 Flexner Titer 1:5000	1:100 Y Titer 1:5000	Mannit	Maltose		
645	—	—	++	rot	blau	Y	Bei allen Stämmen Neutralrot: kein Gas; B. T. leicht bis stark gerötet, koaguliert; B. M. blau.
650	+	±	—	„	„	Y	
657	+	—	++	„	„	Y	
685	—	+	++	„	„	Y	
686	+	+	+++	„	„	Y	
729	—	—	++	„	„	Y	
761	+	+	++	„	„	Y	
808	+	—	+	„	„	Y	
849	—	—	+	„	„	Y	
866	—	—	+	„	„	Y	
890	—	—	+	„	„	Y	
926	—	—	+	„	„	Y	
1269	+	+	+	„	„	Y	
1443	—	—	+	„	„	Y	
1555	—	—	+	„	„	Y	
1560	+	—	—	„	„	Y	
1564	—	+	+	„	„	Y	
1577	—	—	++	„	„	Y	
1622	—	+	—	„	„	Y	
1610	—	+	—	„	„	Y	
1617	+	+	—	„	„	Y	
1615	—	+	—	„	„	Y	
1620	+	++	+	„	„	Y	
1636	+	+	+	„	„	Y	
1680	+	—	—	„	„	Y	
81	—	+	+++	„	„	Y	
82	+	+	—	„	„	Y	
83	+	+	—	„	„	Y	
1709	++	—	+	„	„	Y	
15	—	—	+++	„	„	Y	
49	—	+	—	„	„	Y	
62	+	+	+++	„	„	Y	
94	—	+	—	„	„	Y	
1947	—	+	—	„	„	Y	
51	—	—	+	„	„	Y	
2054	—	+	+	„	„	Y	
2118	—	+	—	„	„	Y	
2148	—	+++	+	„	„	Y	
2163	+	—	—	„	„	Y	
89	—	+	—	„	„	Y	
77	+	+	—	„	„	Y	
86	—	+	+	„	„	Y	
2209	—	+	—	„	„	Y	
37	—	+	—	„	„	Y	
2402	—	+	+	„	„	Y	
2432	—	+	—	„	„	Y	
2478	—	—	+	„	„	Y	
2479	—	—	+	„	„	Y	
2523	+	+	+++	„	„	Y	
2762	+	+	—	„	„	Y	

Tabelle II.

Stamm	Sera			Kulturen		Diagnose
	Shiga-Kruse Titer 1:800	Flexner Titer 1:10000	Y Titer 1:10000	Mannit	Maltose	
2	1:400	1:1000	1:100	blau	blau	Shiga-Kruse
45	1:400	1:8000	1:8000	rot	„	Y
149	1:100	1:1000	1:10000	„	„	Y
203	—	1:10000	1:4000	„	„	Y
250	1:400	1:5000	1:10000	„	„	Y
253	—	1:10000	1:4000	„	„	Y
260	1:100	1:10000	1:10000	„	„	Y
318	1:100	1:1000	1:10000	„	„	Y
326	1:100	1:1000	1:8000	„	„	Y
330	1:100	1:5000	1:10000	„	„	Y
361	1:200	1:10000	1:10000	„	„	Y
402	—	1:1000	1:4000	„	„	Y
600	—	1:5000	1:400	„	„	Y
602	—	1:1000	1:400	„	„	Y

Tabelle II enthält eine Anzahl Resultate von Röhrchenagglutinationen. 7 von 14 Stämmen wurden höher agglutiniert von dem zugehörigen Serum, als von anderen Seris, verhielten sich also, von Mitagglutinationen durch stammverwandte Sera abgesehen, serologisch einwandfrei (No. 2, 149, 250, 318, 326, 330, 402); 3 Stämme (No. 45, 260, 361) konnten serologisch nicht bestimmt werden, weil sie mit Y- und Flexner-Serum gleich hoch agglutinierten. In 4 Fällen war das Agglutinationsergebnis geradezu irreführend; die Stämme wurden von einem allen an ein gutes Serum zu stellenden Anforderungen genügenden Flexner-Serum höher als von Y-Serum agglutiniert, mußten demnach für Typus Flexner gehalten werden, während sie in der Tat zum Typus Y gehörten, wie aus ihrem Wachstum auf Mannit und Maltose, aus dem (im Verhältnis zur Flexnerinfektion) leichten Krankheitsverlaufe und schließlich auch aus der Tatsache gefolgert werden mußte, daß der Typus Flexner in Deutschland ein äußerst seltener Krankheitserreger ist und alle Pararuhrfälle in derselben Gegend zum Typus Y gehörten.

Die agglutinierenden Stämme wurden im Fuchsinpräparat auf ihre morphologische Beschaffenheit, im hängenden Tropfen auf ihre Beweglichkeit geprüft, der Ruhrbacillus außerdem auf Endotoxine durch intravenöse Injektionen abgetöteter Kulturen in die Ohrvene eines Kaninchens.

Verdächtige Stämme, die nicht agglutinierten, müssen auf ihr Verhalten gegenüber dem Patientenserum geprüft werden. Wenn sie agglutinieren (posititive Autoagglutination), ist zur Identifizierung des Stammes das Immunisierungsverfahren anzuwenden und das hierbei vom Versuchstier gewonnene Serum auf seine Agglutinationsfähigkeit gegenüber Ruhr- und Pararuhrbakterien zu prüfen.

Würden wir uns auf die Agglutination allein verlassen und auf die gebräuchlichen Spezialnährböden von Rotberg, Barsiekow etc. verzichten, dann könnte mit Sicherheit eine große Zahl von Fehldiagnosen vorausgesagt werden; denn es gibt Bakterien, die auf Drigalski-Conradi-Agar von Pararuhrerregern nicht zu unterscheidende Kolonien bilden und sich infolge Mitagglutination agglutinatorisch wie diese verhalten.

Unter Mitagglutination verstehen wir die Eigenschaft vieler Sera, außer dem zugehörigen Stamm noch andere Bakterien zu agglutinieren.

Wenn die Mitagglutination die Titergrenze erreicht, nenne ich sie Paragglutination. Die Bezeichnung in diesem Sinne halte ich für zweckmäßig, weil sie in kürzester Form zum Ausdruck bringt — was für die Bakterienbestimmung wissenswert ist —, daß der mitagglutinierte Stamm, den wir Paragglutinator nennen, wegen seiner Agglutination bis zur Titergrenze in keiner Weise serologisch von dem eigentlichen Erreger unterschieden werden kann. Er verhält sich agglutinatorisch wie dieser. Eine Trennung zwischen Krankheitskeim und Paragglutinator ist bei gleicher morphologischer Beschaffenheit nur kulturell durch Spezialnährböden möglich.

Für die Beurteilung der agglutinierenden Sera können wir uns ebenfalls mit Vorteil der Bezeichnung Paragglutination bedienen, indem wir zwischen mitagglutinin- und paragglutininreichen Seris unterscheiden und unter letzteren solche Sera verstehen, die für die serologische Bakterienbestimmung nach Möglichkeit nicht zu verwenden sind, weil sie den Erreger nicht vom Paragglutinator zu unterscheiden gestatten.

Tabelle III enthält eine Anzahl Coli-Stämme, die zum Teil bei der orientierenden Objektträgeragglutination, zum Teil bei der Röhrchenagglutination von Ruhr- und Pararuhr-Seris agglutiniert wurden. Stamm 520 ist ein Paragglutinator (Coli); er wird vom Y-Serum bis zur Titergrenze agglutiniert, läßt sich also agglutinatorisch nicht vom Y-Typus unterscheiden.

Tabelle III. Mitagglutination.

Colistämme nach 2 Stunden bei 37°	Sera		
	Shiga-Kruse Titer 1:800	Flexner Titer 1:5000	Y Titer 1:5000
1. Röhrchenagglutination.			
435	—	1:1000	1:400
601	1:200	1:1000	1:400
621	1:100	1:1000	1:3000
520	—	—	1:5000
2. Objektträgeragglutination.			
nach einigen Minuten			
886	—	1:200 sofort	1:200 sofort
1173	1:200	—	—
1342	1:200	—	—
1567	1:100	1:100	—
1747	1:100	1:100	1:100
2290	1:200	—	—
2680	1:100	—	—

Der Nachweis der Agglutinine.

Die bakteriologische Stuhluntersuchung führt in vielen klinisch einwandfreien Fällen zu keinem positiven Resultate. Deshalb muß jedes bakteriologische Hilfsmittel benutzt werden, das zur Aufklärung des Falles und Sicherstellung der klinischen Diagnose beitragen kann. Wir besitzen nur ein Mittel dieser Art — die bei der Typhusdiagnose bewährte Gruber-Widal-Reaktion.

Die Sera werden mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1:50, 1:100, 1:200, 1:400 verdünnt, und so viel Kubikzentimeter von jeder Verdünnung hergestellt, als Stämme agglutiniert werden sollen. Die Kulturen, mit wenig physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, sollen eine möglichst konzentrierte Bakterienemulsion bilden und nicht zur Krümelbildung, die Agglutination vortäuschen kann, neigen. Zur Kontrolle benutzen wir je 2 Röhrchen mit Serumverdünnungen 1:100 und 1:200 für Typhus- und Paratyphus B-Bacillen, ferner zur Prüfung der Ruhr-, Pararuhr-, Typhus-, Paratyphus-Bacillen auf ihr Verhalten zum Normalserum je 1 Röhrchen mit Normalserumverdünnung 1:50.

Die Röhrchen kommen auf 2 Stunden in den Brutschrank und bleiben dann bis zum nächsten Tage bei Zimmertemperatur stehen. Nach etwa 20 Stunden wird das endgültige Resultat festgestellt.

Wenn die Kontrollröhrchen mit Ruhr- bzw. Pararuhr-Stämmen Agglutinationen zeigen, sind die Stämme unbrauchbar, und der Versuch ist noch einmal anzusetzen. Sind neben positivem Ruhr- oder Pararuhr-Widal die Typhus- oder Paratyphus-Kontrollröhrchen positiv, so muß der Widal wiederholt

angesetzt werden, weil nur aus dem Ansteigen des Widal bei weiteren Untersuchungen eine Diagnose auf Ruhr oder Pararuhr gestellt werden kann, vorausgesetzt, daß nicht auch der Kontroll-Widal mit Typhus oder Paratyphus ansteigt; in diesem Falle kann das Ergebnis der Serumreaktion überhaupt nicht diagnostisch verwertet werden.

Die Kontrolle mit Typhus- und Paratyphuserregern ist von großer Bedeutung, da bei der Entstehung von Typhus- und Paratyphusagglutininen das Auftreten von Mitagglutininen für Ruhr und Pararuhrbacillen beobachtet wurde.

Der Wert der Serumreaktion für die Dysenteriediagnose wird meist sehr gering eingeschätzt, weil die Erreger der Ruhr und Pararuhr auch mit Serum von Gesunden oder Nicht-Ruhrkranken Agglutinationen geben. Diese Tatsache habe ich in einer größeren Zahl von Fällen bis zu bestimmten Serumverdünnungen bestätigen können.

Tabelle IV. Serumagglutination.

		Flexner	Shiga-Kruse	Y
	1. Serum Gesunder.			
1.	8000	—	—	—
2.	9582	—	—	—
3.	9669	—	—	—
4.	9736	—	—	—
5.	9761	1:50	—	1:200 +
6.	9762	1:100	—	1:50
7.	9763	1:50	—	1:50 ++
8.	9966	—	1:100 +	—
9.	9967	1:100 +	1:100 +	1:100 +
10.	9968	—	—	—
11.	9969	1:100 +	—	—
12.	9970	—	—	—
	2. Serum Nicht-Ruhrkranken.			
13.	Mandelentzündung	(1:50)	1:100 +	—
14.	„	(1:50 ++)	(1:50)	—
15.	„	1:100 +	1:100 +	—
16.	Typhus-Rekonvaleszent	—	(1:50)	—
17.	„	1:300 +	1:100 +	1:100 ±
18.	Paratyphus B-Rekonv. (675)	1:200	1:100	—
29.	„ „ (676)	—	1:100	—
20.	„ „ (677)	—	—	—
21.	„ „ (678)	—	1:100	—
22.	Chlorose	—	—	—
23.	Scharlach (ohne Fieber) nach 4 Monaten	—	—	—
24.	Scharlach-Rekonvaleszent	—	—	1:50 ±
25.	Offene Tuberkl., ohne Fieber	1:50	—	1:100 +
26.	Nierenentzündung, chron.	—	—	—

Tabelle V. Widal bei positivem Stuhlbefund.

No.	Tag der Erkrankung und Untersuchung	Shiga-Kruse	Y	Flexner	Stuhlbefund	Tage seit Beginn der Erkrankung
730	Tag der Erkrankung 14. XII. 14					
	„ „ 1. Untersuch. 28. XII. 14	1 : 50	—	1 : 50	Y	14
729	Tag der Erkrankung 16. XII. 14					
	„ „ 1. Untersuch. 28. XII. 14	1 : 100	1 : 100	1 : 100 ++	Y	12
761	Tag der Erkrankung 30. XII. 14 (?)					
	„ „ 1. Untersuch. 30. XII. 14	—	—	—	Y	(?)
788	Tag der Erkrankung 25. XII. 14					
	„ „ 1. Untersuch. 30. XII. 14	—	—	—	Y	5
599	Tag der Erkrankung 11. XII. 14					
	„ „ 1. Untersuch. 16. XII. 14	—	—	—	Y	5
4832	Tag der Erkrankung 13. VIII. 15					
	„ „ 1. Untersuch. 17. VIII. 15	—	—	—	Y	4
7269	Tag der Erkrankung 4. XI. 15					
	„ „ 1. Untersuch. 9. XI. 15	1 : 50	—	—	Y	5
9151	Tag der Erkrankung 27. I. 16					
	„ „ 1. Untersuch. 1. II. 16	1 : 50 ++	—	1 : 50 ±	Shiga	4
	„ „ 2. „ 6. II. 16	1 : 100 ++	1 : 100 ++	1 : 100 ++	„	9
	„ „ 3. „ 11. II. 16	1 : 400 +++	1 : 100 ++	—	„	14
	„ „ 4. „ 19. II. 16	1 : 400 +++	1 : 100 +	1 : 100 +	„	22
	„ „ 5. „ 3. III. 16	1 : 400 +++ 1 : 1000 +	1 : 200 +	1 : 100 +	„	35
9276	Tag der Erkrankung 10. VIII. 15					
	„ „ 1. Untersuch. 6. II. 16	1 : 200 +	1 : 50	1 : 50	Shiga	5 Mon. 27 Tg.
	„ „ 2. „ 17. II. 16	1 : 200 +	—	—	„	6 „ 10 „
	„ „ 3. „ 17. IV. 16	1 : 100	1 : 50	—	„	8 „ 10 „
7752	Tag der Erkrankung 20. X. 15					
	„ „ 1. Untersuch. 6. XI. 15	1 : 100 ++	1 : 100 +	1 : 200 +	Y	17
	„ „ 2. „ 12. XI. 15	1 : 100 +	—	1 : 100 +	„	23
	„ „ 3. „ 26. XI. 15	1 : 100 +	—	1 : 100 +	„	37
1900	Tag der Erkrankung 26. IX. 14					
	„ „ 1. Untersuch. 4. XII. 14	1 : 100	—	—	Shiga	8
	„ „ 2. „ 12. XII. 14	1 : 400 +++	—	—	„	16
1982	Tag der Erkrankung 17. II. 15					
	„ „ 1. Untersuch. 24. II. 15	—	—	1 : 50	Y	.
	„ „ 2. „ 1. III. 15	—	1 : 50	1 : 100 ++	„	.
	„ „ 3. „ 14. III. 15	—	1 : 100 ++	1 : 300 ±	„	25

In Tabelle IV ist das Resultat von 26 Serumagglutinationen zusammengestellt. Das Serum stammt von Gesunden oder von Patienten, die nicht an einer Colitis litten. Die Ruhrbacillen wurden bis 1 : 100 (+), die Pararuhrerreger bis 1 : 200 (+) agglutiniert mit einer Ausnahme, die einen Typhusrekonvaleszenten betraf (Fall 6), dessen Blut noch bis

1 : 300 (+) Typus Flexner agglutinierte. Solange der Widal sich unter 1 : 100 (+) bzw. 1 : 200 (+) hält, beweist er nichts. Steigt er aber darüber hinaus, so spricht er — von 1 : 100 (+++) bzw. 1 : 200 (+++) an — mit Wahrscheinlichkeit für Ruhr bzw. Pararuhr.

Eine sichere Diagnose läßt sich bei Ruhr erst von 1 : 400 (+++) ab und bei Pararuhr nur dann stellen, wenn der Widal allmählich bis mindestens 1 : 300 ansteigt oder bei Spätdiagnosen allmählich abfällt.

Tabelle V enthält eine Anzahl Fälle mit positivem Bacillenbefunde. Die Serumagglutinationen sind im Beginn der Krankheit bis zum 5. Tage schwach, in der 2. Woche sehr stark und nach der Genesung noch über 8 Monate, vom Krankheitsbeginn gerechnet, deutlich positiv.

Im Falle 9151 war die Diagnose aus dem Serumreaktionsbefund sichergestellt, als das Serum in Verdünnung 1 : 400 (+++) agglutinierte und der Widal steigende Tendenz zeigte. Ebenso war eine sichere Diagnose in No. 1900 möglich, weil auch hier der Widal 1 : 400 (+++) stark positiv war. In beiden Fällen wurde das Agglutinationsergebnis durch den Ruhrbacillenbefund bestätigt.

Eine sichere serologische Diagnose der Pararuhr dürfte zu den Ausnahmefällen gehören. Es war mir nur in einem Falle (1982) möglich. Hierbei wurde der Titer 1 : 300 nicht einmal völlig erreicht (±), immerhin ließ sich doch mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit aus dem deutlichen Titeranstieg die Diagnose stellen. Wahrscheinlich hätte ich auch in anderen Fällen zweifelsfreie Diagnosen stellen können, wenn nicht nur ein- oder zweimal — wie es in den weitaus meisten Fällen geschah — sondern öfter Blut eingesandt worden wäre.

Aus der Tabelle V ist noch ersichtlich, daß eine scharfe serologische Trennung zwischen Ruhr und Pararuhr möglich ist, nicht aber zwischen den einzelnen Pararuhrinfektionen (Y, Flexner), da die Y-Patienten auch den Flexner-Typus in beträchtlichen Titerhöhen agglutinieren.

An dieser Stelle will ich einen Fall erwähnen, bei dem Autoagglutination und Widal-Reaktion von pathognostischer Bedeutung waren.

W. H., 8./76. L.-I.-R., 37 Jahre, Westpreuße, Beruf Arbeiter, erkrankt Ende November 1914 und wird unserer Station direkt vom Operationsgebiet zugeführt. Heftige Leibschmerzen, täglich etwa 12 blutig-schleimige Stühle. Temperatur zwischen 38 und 39° 3 Wochen hindurch.

Serumagglutination: Serumverdünnung 1 : 100 agglutiniert Ruhrbacillen.

Stuhluntersuchung: Auf Drigalski-Platten zahlreiche blaue Kolonien, die wegen ihrer Größe und ungewöhnlichen Dicke nicht für Ruhrkolonien gehalten werden. Negative Probeagglutination. Trotzdem auf Spezialnährböden übertragen, weil die Kolonien auffällig reichlich vorhanden sind. Verhalten auf Spezialnährböden wie Ruhrbacillen.

Autoagglutination mit Patientenserum 1 : 200 +.

Wiederholung der Serumagglutination: Verdünnung 1 : 400 agglutiniert (+++) Ruhrbacillen. Diagnose Ruhr gesichert!

Die Serumagglutination ließ keinen Zweifel mehr zu, daß wir es mit Ruhr zu tun hatten. Die Autoagglutination machte die Beteiligung des gefundenen Bacillus an der Infektion sehr wahrscheinlich. Orientierende Agglutinationen, mit verschiedenen Ruhrseris wiederholt angesetzt, bleiben auch nach längerem Verweilen im Brutschrank erfolglos. Die verdächtigen Bacillen ballen sich nicht zusammen.

Zur weiteren Prüfung werden frische und abgetötete Kulturen Kaninchen intravenös injiziert. Die Versuchstiere verenden nach wenigen Tagen, die mit abgetöteten Kulturen geimpften unter Intoxikationserscheinungen. Eine weitere Uebereinstimmung mit dem Ruhrbacillus! Darauf Röhrchenagglutination mit allen Seris. Nach zweistündigem Verweilen im Brutschrank keine Agglutination. Am nächsten Tage — die Röhrchen blieben bei Zimmertemperatur stehen — deutliche Agglutination mit dem Shiga-Kruse-Serum bis $^3/_4$ Titerhöhe. Somit war auch der letzte Beweis geführt. Es handelte sich um einen schwer agglutinierbaren, ungewöhnlich dicke Kolonien bildenden Ruhrbacillus.

Für die Verwendung des Agglutinationsergebnisses in der Diagnostik können wir nachstehende Regel aufstellen: Diagnostisch wertlos ist der Widal bis 1 : 100 + bei Ruhr, bis 1 : 200 + bei Pararuhr. Wahrscheinlichkeitsdiagnose läßt sich stellen, wenn der Widal mindestens 1 : 100 (+++) bei Ruhr und mindestens 1 : 200 (+++) bei Pararuhr ist. Sichere Diagnose kann nur gestellt werden, wenn der Widal mindestens 1 : 400 +++ bei Ruhr oder wenn er bei Ruhr und Pararuhr allmählich bis wenigstens 1 : 300 + ansteigt oder von 1 : 300 abfällt (Spätdiagnose).

Serumtherapie.

In den ersten Kriegsmonaten hatten wir wiederholt Gelegenheit, Heilserum anzuwenden (polyvalentes Serum der Sächsischen Serum-Werke).

Es wurde in Mengen von 10 und 20 ccm subkutan in den Oberschenkel injiziert. Die Resorption erfolgte ohne nennenswerte lokale Reizerscheinungen. Nur in 2 Fällen bildete sich um die Impfstelle eine handtellergroße, auf Druck schmerzhafte Rötung, die nach 2—3 Tagen wieder verschwand.

Die subjektiven Beschwerden besserten sich nach der Injektion sofort, die Zahl der Stühle ging bisweilen schnell zurück, aber die Dauer der Krankheit blieb unverändert.

Die Serumbehandlung bringt zweifellos den meisten Patienten gewisse Erleichterungen, aber keine schnellere Wiederherstellung ihrer Gesundheit und Dienstfähigkeit. Die Anwendung des Heilserums in der militärärztlichen Therapie empfiehlt sich nur in seltenen, prognostisch ungünstigen Fällen.

Zusammenfassung.

1) Im Interesse einer wissenschaftlichen Seuchenforschung und aus praktisch-medizinischen Gründen müssen wir gegenwärtig die infektiösen Colitiden nach ihrer Aetiologie in Ruhr, Pararuhr und Colitis haemorrhagica trennen.

2) Bei der Bestimmung der Erreger ist ihr biologisches (kulturelles und serologisches) Verhalten, ihre morphologische Beschaffenheit, Beweglichkeit, Virulenz und Färbbarkeit zu prüfen. Die Agglutination allein gestattet kein zuverlässiges Urteil, da Mit- und Paragglutinationen vorkommen, die zu Fehldiagnosen führen können.

3) Die Widal-Reaktion läßt sich mit sehr gutem Erfolg bei Ruhr, mit weniger guten Resultaten bei Pararuhr anwenden.

4) Heilserum hat für die militärärztliche Therapie der Ruhr und Pararuhr im Kriege keine praktische Bedeutung.

Literaturverzeichnis.

1) Shiga, K., Ueber den Erreger der Dysenterie in Japan. Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 23, H. 14.
2) Kruse, W., Ueber die Ruhr als Volkskrankheit und ihre Erreger. Deutsche med. Wochenschr., 1900, H. 40.
3) Flexner, The etiology of tropical dysentery. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900.
4) Hiss, P. H., and Russel, F. F., A study of a bacillus resembling the bacillus of Shiga from a case of fatal diarrhea in a child etc. Med. News New York, Vol. 82, 7, 1903.
5) Strong, L. W., and Musgrane, Report of the etiology of the dysenterics of Manila. Bericht an das Kriegsministerium, Washington 1900.
6) Aronson, Berlin. med. Wochenschr., 1915.
7) Kruse, Deutsche med. Wochenschr., 1915.
8) Liefmann, H., und Nieter, A., Ruhr bei Irren. Münch. med. Wochenschr., 1900, No. 43.
9) Doepter, La dysenterie bacillaire. Diskussion zur L'unité spécifique. Bullet. de l'Inst. Pasteur, 1906, No. 1 et 2.
10) Lentz, O., Dysenterie. Handb. d. path. Mikroorganismen von Kolle-Wassermann, 1909.
11) Verzár, F., und Weczeczky, O., Ueber Bacillenträger bei Flexner-Dysenterie. Münch. med. Wochenschr., 1916, No. 8.

(G. C.)

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Otto Umnus, wurde am 25. August 1884 zu Berlin geboren, im evangelischen Glauben erzogen, besuchte die Vorschule und das Gymnasium zu Fürstenwalde a. d. Spree, das Königliche Friedrich Wilhelm-Gymnasium in Berlin und bestand die Maturitätsprüfung als Extraneer am Berliner Gymnasium zum grauen Kloster. Ein Semester betrieb er die Landwirtschaft auf dem Gute seiner Eltern in Thüringen, studierte dann Veterinärmedizin, später Philosophie und Humanmedizin in Dresden und Berlin.

1904 bestand er die naturwissenschaftliche Prüfung an der Berliner Tierärztlichen Hochschule, 1908 die ärztliche Vorprüfung, 1911 das veterinärmedizinische und 1914 das ärztliche Staatsexamen, 1912 wurde er zum Dr. med. vet. in Berlin promoviert. Seit Oktober 1914 ist er als Hygieniker beim 20. Armeekorps tätig.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.